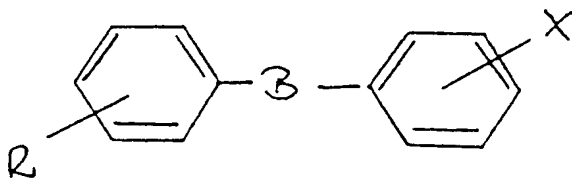


PCT

WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM
Internationales Büro



INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE
INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

<p>(51) Internationale Patentklassifikation ⁶ : C07C 233/73, 217/58, 271/44, 271/58, 259/06, 271/12, 271/28, 255/13, 235/56, 235/38, 233/75, 59/68, 59/90, A61K 31/165, 31/19</p>	<p>A1</p>	<p>(11) Internationale Veröffentlichungsnummer: WO 95/05358 (43) Internationales Veröffentlichungsdatum: 23. Februar 1995 (23.02.95)</p>
<p>(21) Internationales Aktenzeichen: PCT/EP94/02709 (22) Internationales Anmeldedatum: 13. August 1994 (13.08.94) (30) Prioritätsdaten: P 43 27 365.3 14. August 1993 (14.08.93) DE (71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): BOEHRINGER MANNHEIM GMBH [DE/DE]; D- 68298 Mannheim (DE). (72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): WITTE, Ernst-Christian [DE/DE]; Beethovenstrasse 2, D-68165 Mannheim (DE). STEGMEIER, Karlheinz [DE/DE]; Kirchbergstrasse 17, D- 64646 Heppenheim (DE). DOERGE, Liesel [DE/DE]; Am Schelmenbuckel 50, D-68259 Mannheim (DE). (74) Anwälte: WEBER, Manfred usw.; Boehringer Mannheim GmbH, D-68298 Mannheim (DE).</p>		<p>(81) Bestimmungsstaaten: AU, BG, BR, CA, CN, CZ, FI, HU, JP, KR, KZ, NO, NZ, PL, RO, RU, SI, SK, UA, US, europäisches Patent (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Veröffentlicht <i>Mit internationalem Recherchenbericht. Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.</i></p>
<p>(54) Title: USE OF PHENOLS AND PHENOL DERIVATES AS MEDICAMENTS WITH FIBRINOGEN-REDUCING EFFECT</p>		
<p>(54) Bezeichnung: VERWENDUNG VON PHENOLEN UND PHENOLDERIVATEN ALS ARZNEIMITTEL MIT FIBRINOGENSENK- ENDER WIRKUNG</p>		
<p>(57) Abstract</p> <p>Phenols and phenol derivatives having the general structural formula (I) are used to produce medicaments with fibrinogen-reducing effect. Also disclosed are new phenols and phenol derivatives, a process for producing the same and medicaments containing these compounds. In the formula, R stands for hydrogen or one to three substituents selected independently from each other from the halogen, C₁-C₄-alkyl, C₁-C₄-alkoxy, hydroxy, cyano oder trifluoromethyl series; B stands for a saturated or unsaturated alkylene chain with up to 6 C atoms substituted or not by one or two methyl groups in any desired position. One of the saturated C atoms may be substituted by an oxygen atom or by one of the groups >NH, >C=O oder >CH-OH, and two adjacent saturated C atoms may also be substituted together by a group -CONH- or -NHCO-. X is in a meta- or para-position in relation to B and stands for the following groups: a hydroxy group or a C₁-C₄-alkylurethane or substituted or non-substituted phenylurethane group derived from the hydroxy group; an unbranched or a C₁-C₆-alkyloxy, omega-hydroxy-C₂-C₆-alkyloxy, omega-halogen-C₂-C₆-alkyloxy or omega-cyano-C₁-C₆-alkyloxy group substituted by one or two methyl groups in any desired position; a C₁-C₄-alkyl urethane, a substituted or non-substituted phenyl urethane, phosphoric acid ester, aliphatic carboxylic acid ester grouping or a possibly substituted benzoic acid ester grouping derived from the omega-hydroxy-C₂-C₆-alkoxy group; an aminocarbonyl-C₁-C₆-alkoxy or a N-hydroxy-aminocarbonyl-C₁-C₆-alkoxy group; carboxymethoxy, 1-carboxy-ethoxy, 1-carboxy-propyloxy or 3-carboxy-propyloxy; the residue -O-C-(CH₃)₂-CH₂-O-CO-(CH₂)₂-COOH; the possibly substituted benzoyloxy residue.</p> <div style="text-align: center;">  <p>(I)</p> </div>		

(57) Zusammenfassung

Die vorliegende Erfindung betrifft die Verwendung von Phenolen und Phenolderivaten der allgemeinen Strukturformel (I) zur Herstellung von Arzneimitteln mit fibrinogensenkender Wirkung. Gegenstand der Erfindung sind außerdem neue Phenole und Phenolderivate, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindung enthalten, R Wasserstoff oder ein bis drei Substituenten bedeutet, die unabhängig voneinander aus der Reihe Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Cyano oder Trifluormethyl ausgewählt sind; B eine unsubstituierte oder gegebenenfalls durch ein oder zwei Methylgruppen in beliebiger Stellung substituierte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit bis zu sechs C-Atomen symbolisiert, wobei eines der gesättigten C-Atome ersetzt sein kann durch ein Sauerstoffatom oder durch eine der Gruppen >NH, >C=O oder >CH-OH, und zwei benachbarte gesättigte C-Atome auch gemeinsam durch eine Gruppe -CONH- oder -NHCO- ersetzt sein können; und X in meta- oder para-Stellung zu B steht und folgende Gruppen bedeutet: eine Hydroxygruppe oder eine von dieser abgeleitete C₁-C₄-Alkylurethan- oder substituierte oder unsubstituierte Phenylurethangruppe; eine unverzweigte oder eine durch eine oder zwei Methylgruppen in beliebiger Stellung substituierte C₁-C₆-Alkyloxyomega-Hydroxy-C₂-C₆-alkyloxy-, omega-Halogen-C₂-C₆-alkyloxy oder omega-Cyano-C₁-C₆-alkyloxygruppe; eine von der omega-Hydroxy-C₂-C₆-alkyloxygruppe abgeleitete C₁-C₄-Alkylurethan-, substituierte oder unsubstituierte Phenylurethan-, Phosphorsäureester-, aliphatische Carbonsäureester- oder, gegebenenfalls substituierte, Benzoesäureestergruppierung; eine Aminocarbonyl-C₁-C₆-alkyloxy- oder eine N-Hydroxyaminocarbonyl-C₁-C₆-alkyloxygruppe; Carboxymethoxy, 1-Carboxy-ethoxy, 1-Carboxy-propyloxy oder 3-Carboxy-propyloxy; den Rest -O-C-(CH₃)₂-CH₂-O-CO-(CH₂)₂-COOH; den Benzoyloxyrest, der gegebenenfalls substituiert ist.

LEDIGLICH ZUR INFORMATION

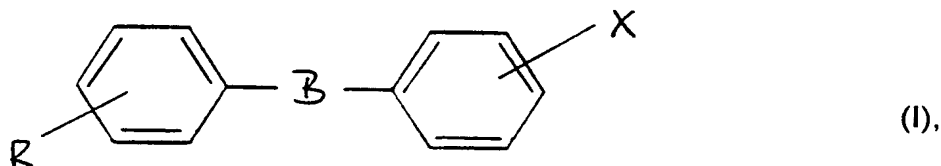
Codes zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	GA	Gabon	MR	Mauretanien
AU	Australien	GB	Vereinigtes Königreich	MW	Malawi
BB	Barbados	GE	Georgien	NE	Niger
BE	Belgien	GN	Guinea	NL	Niederlande
BF	Burkina Faso	GR	Griechenland	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungarn	NZ	Neuseeland
BJ	Benin	IE	Irland	PL	Polen
BR	Brasilien	IT	Italien	PT	Portugal
BY	Belarus	JP	Japan	RO	Rumänien
CA	Kanada	KE	Kenya	RU	Russische Föderation
CF	Zentrale Afrikanische Republik	KG	Kirgisistan	SD	Sudan
CG	Kongo	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SE	Schweden
CH	Schweiz	KR	Republik Korea	SI	Slowenien
CI	Côte d'Ivoire	KZ	Kasachstan	SK	Slowakei
CM	Kamerun	LI	Liechtenstein	SN	Senegal
CN	China	LK	Sri Lanka	TD	Tschad
CS	Tschechoslowakei	LU	Luxemburg	TG	Togo
CZ	Tschechische Republik	LV	Lettland	TJ	Tadschikistan
DE	Deutschland	MC	Monaco	TT	Trinidad und Tobago
DK	Dänemark	MD	Republik Moldau	UA	Ukraine
ES	Spanien	MG	Madagaskar	US	Vereinigte Staaten von Amerika
FI	Finnland	ML	Mali	UZ	Usbekistan
FR	Frankreich	MN	Mongolei	VN	Vietnam

**Verwendung von Phenolen und Phenolderivaten
als Arzneimittel mit fibrinogensenkender Wirkung**

Die vorliegende Erfindung betrifft die neue Verwendung von Phenolen und Phenolderivaten zur Herstellung von Arzneimitteln mit fibrinogensenkender Wirkung. Gegenstand der Erfindung sind außerdem neue Phenole und Phenolderivate, Verfahren zu deren Herstellung und Arzneimittel, die diese Verbindungen enthalten.

Die Erfindung betrifft die Verwendung von Phenolen und Phenolderivaten der allgemeinen Formel I



zur Herstellung von Arzneimitteln mit fibrinogensenkender Wirkung,

in welcher

- R** Wasserstoff oder ein bis drei Substituenten bedeutet, die unabhängig voneinander aus der Reihe Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Cyano oder Trifluormethyl ausgewählt sind,
- B** eine unsubstituierte oder gegebenenfalls durch ein oder zwei Methylgruppen in beliebiger Stellung substituierte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit bis zu sechs C-Atomen symbolisiert, wobei eines der gesättigten C-Atome ersetzt sein kann durch ein Sauerstoffatom oder durch eine der Gruppen >NH, >C=O oder >CH-OH, und zwei benachbarte gesättigte C-Atome auch

- 2 -

gemeinsam durch eine Gruppe -CONH- oder -NHCO- ersetzt sein können, und

X in meta- oder para-Stellung zu B steht und folgende Gruppen bedeutet:

- eine Hydroxygruppe oder eine von dieser abgeleitete C₁-C₄-Alkylurethan- oder substituierte oder unsubstituierte Phenylurethangruppe,
- eine unverzweigte oder eine durch eine oder zwei Methylgruppen in beliebiger Stellung substituierte C₁-C₆-Alkyloxy-, omega-Hydroxy-C₂C₆-alkyloxy-, omega-Halogen-C₂-C₆-alkyloxy oder omega-Cyano-C₁-C₆-alkyloxygruppe,
- eine von der omega-Hydroxy-C₂-C₆-alkyloxygruppe abgeleitete C₁-C₄-Alkylurethan-, substituierte oder unsubstituierte Phenylurethan-, Phosphorsäureester-, aliphatische Carbonsäureester- oder, gegebenenfalls substituierte, Benzoesäureestergruppierung,
- eine Aminocarbonyl-C₁-C₆-alkyloxy- oder eine N-Hydroxy-aminocarbonyl-C₁-C₆-alkyloxygruppe
- Carboxymethoxy, 1-Carboxy-ethoxy, 1-Carboxy-propyloxy oder 3-Carboxy-propyloxy
- den Rest -O-C(CH₃)₂-CH₂-O-CO-(CH₂)₂-COOH
- den Benzoyloxyrest, der gegebenenfalls substituiert ist,

sowie deren Enantiomere, Diastereomere, Z- oder E-Isomere und gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze oder Ester.

R bedeutet ein bis drei Substituenten, die unabhängig voneinander gleich oder verschieden sind und sich zum Substituenten B in beliebiger Stellung am Benzolring befinden. In der Definition von R bedeutet Halogen Fluor, Chlor, Brom und Jod, wobei Chlor bevorzugt ist. C₁-C₄-Alkyl oder -Alkoxy beinhaltet einen geradkettigen

oder verzweigten Alkylrest mit 1-4 C-Atomen, wobei Methyl und Isopropyl bevorzugt sind.

Für B sind unverzweigte Alkylketten mit 2-6 C-Atomen bevorzugt, wobei eines der gesättigten C-Atome ersetzt sein kann durch ein Sauerstoffatom oder durch eine der Gruppen NH, >CO oder >CH-OH. Es können aber auch zwei benachbarte gesättigte C-Atome gemeinsam ersetzt sein durch eine Gruppe CONH- bzw. -NHCO-. Für den Fall, daß ein C-Atom durch ein Sauerstoffatom ersetzt ist, steht das Sauerstoffatom bevorzugt in para-Stellung zu dem Phenoxy-Sauerstoff der Gruppe X. Gleiches gilt für die bevorzugte Position einer einzelnen Carbonylgruppe >C=O bzw. für eine sek. Alkoholgruppe >CH-OH. Für den Fall jedoch, daß >C=O bzw. >CH-OH Teil einer Kette B aus drei Kohlenstoffatomen ist, stehen diese Gruppen bevorzugt in alpha-Stellung zu einem der beiden Benzolringe.

Keine Bevorzugungen gibt es für die Stellung von Amino- oder Carbonylamino-Gruppen. Unter den Verbindungen mit ungesättigter Gruppe B sind insbesondere die Gruppen -CO-CH=CH- und CH=CHCO- bevorzugt ("Chalkone").

Als Verbindungen, die als Bestandteil der Gruppe B neben einer Doppelbindung eine Carbonylaminogruppe tragen, sind die Zimtsäureamide mit den Resten -CH=CH-CONH- und -NHCO-CH=CH- bevorzugt.

Der Substituent X steht in meta- oder para-Stellung zum Substituenten B. C₁-C₆-Alkyloxy für den Substituenten X bedeutet eine geradkettige oder verzweigte Alkyloxykette, vorzugsweise Methoxy, Ethoxy und n-Butyloxy. Besonders bevorzugt sind folgende Alkoxy-Gruppen, die am endständigen C-Atom durch eine Hydroxy-, Halogen- oder Cyangruppe substituiert sind: a) omega-Hydroxy-C₂-C₆-alkyloxy, b) omega-Halogen-C₂-C₆-alkyloxy und c) omega-Cyano-C₁-C₆-alkyloxy oder/und an dem dem Ethersauerstoff benachbarten C-Atom eine oder zwei Methylgruppen tragen. Omega-Hydroxy-C₂-C₆-alkyloxy bedeutet vorzugsweise 2-Hydroxy-ethoxy, 4-Hydroxy-butoxy, 3-Hydroxy-2-propoxy oder 3-Hydroxy-2-methyl-2-propoxy. Omega-Halogen-C₂-C₆-alkyloxy bedeutet bevorzugt omega-Chlor-C₂-C₆-alkyloxy, und hier insbesondere 2-Chlor-ethoxy- und 4-Chlor-butoxy. Omega-Cyano-C₁-C₆-alkyloxy bedeutet bevorzugt Cyanmethyloxy- und 5-Cyano-pentyloxy.

- 4 -

Umfaßt die Gruppe X eine C₁-C₄-Alkylurethangruppe, so kann die Alkylgruppe geradkettig oder verzweigt sein. Bevorzugt sind Methyl, Ethyl und t-Butylurethan. Der Phenylrest im Phenylurethan kann sowohl unsubstituiert als auch durch Halogen, vorzugsweise Chlor, in 3- oder 4-Stellung substituiert sein.

Umfaßt der Substituent X einen Benzoessäureesterrest, so ist der Phenylrest gegebenenfalls ein- oder mehrfach substituiert, vorzugsweise mit Halogen, Methoxy oder Methyl. Als aliphatische Carbonsäureesterreste kommen vorzugsweise die der Essigsäure, Propionsäure oder n- oder iso-Buttersäure in Frage. Bedeutet X den Benzoyloxyrest, so kann dieser gegebenenfalls in meta- oder para-Stellung substituiert sein, vorzugsweise durch Halogen.

Besonders bevorzugte Reste R sind 4- oder 3-Chlor, 4-Fluor, 4 oder 3-Trifluormethyl, 4-Methyl, 4-Methoxy, 4-Cyano, 2,4di-Chlor und 2-Methoxy-5-Chlor.

Besonders bevorzugte Reste B sind -CONHCH₂CH₂-, -CH=CH-CO-, COCH=CH-, -NHCH₂-, -CH₂NH-, -CH₂NHCH₂-, >CHOH, -NHCO-, -CONH-, NHCOCH₂-, -CH₂NHCO-, Carbonyl, unverzweigtes C₁-C₆-Alkylen oder unverzweigtes C₂-C₅-Alkylencarbonyl, insbesondere Ethylencarbonyl, Trimethylencarbonyl und Pentamethylencarbonyl.

Bevorzugte Reste X stehen in para-Stellung zu B und sind Hydroxy, Carboxymethoxy, 1-Carboxy-ethoxy, 1-Carboxy-propyloxy, 3-Carboxy-propyloxy, 2-Hydroxy-ethoxy, 3-Hydroxy-propyl-2-oxy, 3-Hydroxy-2-methyl-propyl-2-oxy, Propyl-2-oxy und der Rest -O-C(CH₃)₂-CH₂-O-CO-(CH₂)₂-COOH.

Insbesondere bevorzugt sind Verbindungen der allgemeinen Formell, in denen R 4-Chlor, 4-Trifluormethyl oder 4Cyano bedeutet, B >CHOH, -CONHCH₂CH₂-, Trimethylen, Trimethylencarbonyl oder Pentamethylencarbonyl ist, X in para-Stellung zu B steht und 1-Carboxy-ethoxy, Propyl-2-oxy, 3-Hydroxy-propyl-2-oxy oder den Rest -O-C(CH₃)₂-CH₂-O-CO-(CH₂)₂-COOH darstellt.

Besonders bevorzugte Verbindungen der allgemeinen Formel I sind solche, in denen R 4-Chlor bedeutet, X in para-Stellung zu B steht und 1-Carboxy-ethoxy

- 5 -

bedeutet und B Trimethylen, Trimethylencarbonyl oder Pentamethylencarbonyl darstellt.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch neue unter die Formel I fallende Phenole und Phenolderivate.

In der Literatur sind bereits unter die Formel I fallende Verbindungen beschrieben, in denen

- a) B die Gruppe $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ bedeutet, R das Chloratom in para-Stellung ist, X in para-Stellung die Hydroxygruppe, Carboxymethoxy, 1-Carboxypropyloxy oder der p-Chlorbenzoyloxyrest ist,
- b) R Wasserstoff und X in para-Stellung die Hydroxygruppe ist, während B die Gruppe $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ bedeutet,
- c) R das Chloratom in para-Stellung ist, B die Trimethylengruppe bedeutet und X in para-Stellung die Hydroxygruppe darstellt,
- d) X in para-Stellung der 1-Carboxy-ethoxy-Rest und R in para-Stellung das Chloratom ist, während B die Methylen-, Carbonyl- oder Aminomethylengruppe ist,
- e) X in para-Stellung den 3-Hydroxy-propyl-2-oxy-rest bedeutet, R in para-Stellung das Chloratom ist und B die Gruppe $>\text{CHOH}$ bedeutet.

So wird die Verbindung mit $\text{R} = \text{H}$, $\text{B} = -\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ und $\text{X} = 4\text{-OH}$ im Zusammenhang mit Phosphomonoesterase-Hemmung von Aso und Murakoshi in den Symposia on Enzyme Chem. 8, 64-65 (1953) (Jap.) genannt. Andere Arbeiten beschreiben ihre Verwendung als Ausgangsmaterial oder als Reaktionskomponente. Sie wird ebenso wie die Verbindung mit $\text{R} = \text{Cl}$, $\text{B} = -\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ und $\text{X} = 4\text{-OH}$ z.B. in der DE-OS 2149070 als Vorstufe für die Herstellung lipidsenkender Substanzen beschrieben.

- 6 -

Die Verbindung mit $R = 4\text{-Cl}$, $B = -\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ und $X = 4\text{-OCH}_2\text{-COOH}$ ist ebenfalls Gegenstand der DE-OS 2149070. Sie gehört zu einer Reihe sowohl die Serumlipide als auch die Cholesterinspiegel senkender Substanzen, die z. B. gegen Atherosclerosis wirksam sind.

Die Verbindung mit $R = \text{H}$, $B = -(\text{CH}_2)_3-$ und $X = 4\text{-OH}$ diente als Ausgangsmaterial für die Synthese lipidsenkender Verbindungen vom "Fibrat"-Typ (Kyushin Pharm. , Ltd., J.Med.Chem. 31, 1205-9 (1988)). Sie erwies sich als Hemmstoff für Pilzwachstum (Bultman et al., CA 89:85632), als antimikrobielles Agens (Jurd et al., US 3915889, CA 84:39706; Jurd et al., US 3867548, CA 83:23435; Jurd et al., US 3775541, CA 81:22227d; King et al., Antimicrob. Agents Chemother. 1, 263-7 (1972); Jurd et al., J.Pharm.Sci. 60, 1753-5 (1971);, als den Algenwuchs hemmende Substanz (Chan und Jurd, Experientia 29, 1196-7 (1973)), und als Sporostaticum (Lewis und Jurd, Spores 5, 384-9 (1972)).

Es wurde nun gefunden, daß die Verbindungen der Formel I hochwirksame Substanzen sind, die die Fibrinogenkonzentration im Blut vermindern, was vor allem zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen wie der peripheren arteriellen Verschußkrankheit, der coronaren Herzkrankheit und von cerebralen Durchblutungsstörungen von Bedeutung ist.

Die Auswertung epidemiologischer Studien machte deutlich, daß erhöhte Plasma-Fibrinogenspiegel beim Menschen mit einem deutlich erhöhten Risiko, an einer coronaren Herzkrankheit zu erkranken, verknüpft sind. Hohe Fibrinogenspiegel tragen auf verschiedenen Wegen zur Atherombildung bei: Durch Erhöhung der Plasmaviskosität, als Cofaktor bei der Plättchenaggregation, durch Beeinflussung der Fibrinmenge, die abgelagert wird, wenn die Koagulation initiiert wird. In der Arterienwand akkumuliertes Fibrinogen soll die Proliferation glatter Muskelzellen fördern (Naito et al, Atherosclerosis 83 (1990), 9) und die Einlagerung von LDL und anderen Lipiden beschleunigen (Smith, Eur.Heart J. 11 (1990), 72). Die wichtigsten rheologischen Faktoren der Mikrozirkulation sind die fibrinogenabhängigen Parameter Plasma-Viskosität und Erythrocyten-Aggregation. Hohe Konzentrationen von Fibrinogen (und anderen Proteinfractionen) führen zu einer enormen Erhöhung der Plasmaviskosität und der Erythrocytenaggregation. Eine therapeutische Absenkung der Plasma-Fibrinogenspiegel bedeutet eine deutliche Verbesserung der Blutfließ-

- 7 -

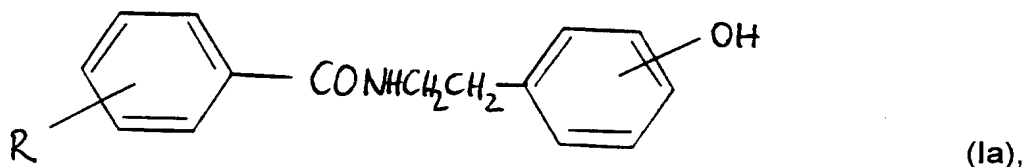
eigenschaften und damit eine Steigerung der Mikrozirkulation mit verbesserter Sauerstoffabgabe.

Die Verbindungen der Formel I besitzen eine ausgeprägte fibrinogensenkende Wirkung, die der des als fibrinogensenkend beschriebenen Bezafibrats (Cook et al., TIPS Reviews 11 (1990), 450) überlegen ist.

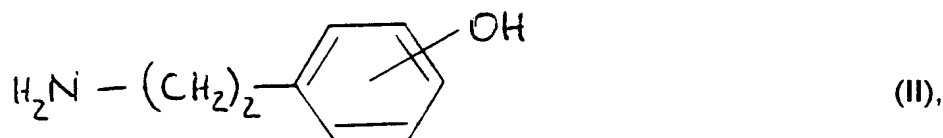
Die Wirkungsweise der erfindungsgemäßen Verbindungen ist nicht zu verwechseln mit der von "Fibrinogen-Antagonisten". Es handelt sich bei letzteren um Stoffe, die in der Lage sind, die Bindung von Fibrinogen an einen auf den Blutplättchen befindlichen GP IIb-IIIa-Rezeptor zu verhindern, während die Verbindungen der allgemeinen Formel I die Konzentration von Fibrinogen im Blut vermindern.

Die Herstellung der erfindungsgemäß verwendeten Verbindungen der allgemeinen Formel I ist an sich bekannt.

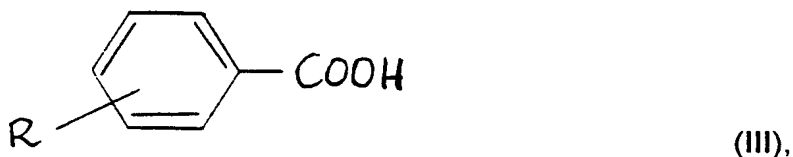
So stellt man z.B. die unter die allgemeine Formel I der vorliegenden Erfindung fallenden Phenole der allgemeinen Formel I a her,



indem man ein Amin der allgemeinen Formel II



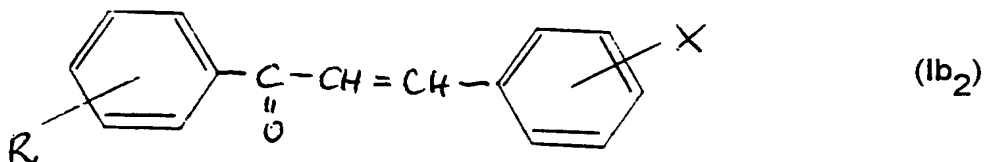
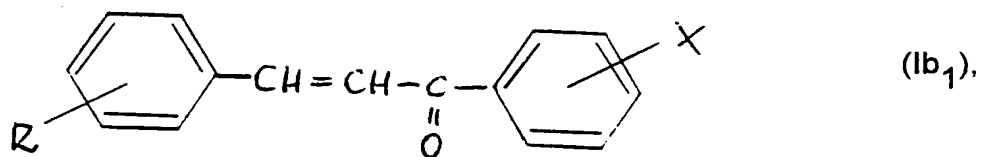
in Gegenwart säurebindender Agenzien mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel III



oder einem reaktiven Derivat derselben zur Umsetzung bringt. In den Formeln (I) und (III) hat R die oben genannte Bedeutung. Als reaktive Derivate eignen sich die Säurehalogenide, insbesondere die Säurechloride, oder auch Säureimidazole. Als säurebindende Agenzien kommen z.B. Alkalihydroxide (Umsetzung unter Schotten-Baumann-Bedingungen) oder organische Basen wie Pyridin (s. z.B. DE-AS 2 149 070) oder Triethylamin in Frage.

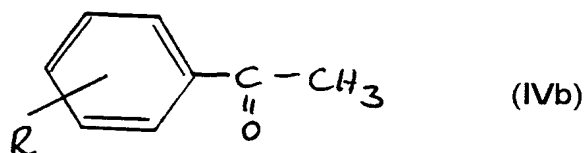
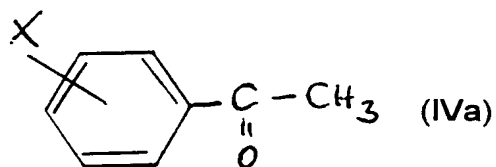
Diese Phenole stellen wiederum auch Vorstufen für die unten die allgemeine Formel I fallenden Phenoxyalkylcarbonsäuren bzw. -ester mit $B = -\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ und $X = \text{Carboxymethoxy}$ oder 1-Carboxy-ethoxy dar. Derartige Phenoxyalkylcarbonsäuren werden z.B. gemäß DE-AS 2 149 070 durch Umsetzen der Phenole (Ia) mit alpha-Halogenessigsäureestern bzw. alpha-Halogenpropionsäureestern in inerten Lösungsmitteln wie Butanon-2 und in Gegenwart von Säureakzeptoren wie pulverisiertem Kaliumcarbonat hergestellt. Bevorzugt werden als Halogencarbonsäureester die Ethylester von Brom- oder Chlorcarbonsäuren eingesetzt. Die entstehenden Oxy-carbonsäureester werden anschließend durch Erwärmen mit alkoholischer Alkalilauge zu den Carbonsäuren verseift.

Verbindungen der allgemeinen Formeln Ib₁ oder Ib₂

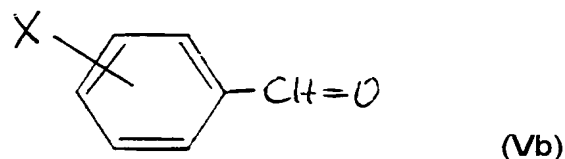
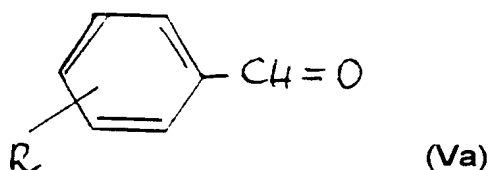


in denen R und X die oben genannte Bedeutung haben, erhält man durch Kondensation eines Acetophenons der allgemeinen Formel IVa bzw. IVb,

- 9 -

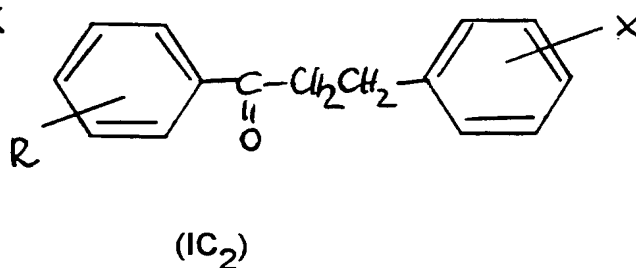
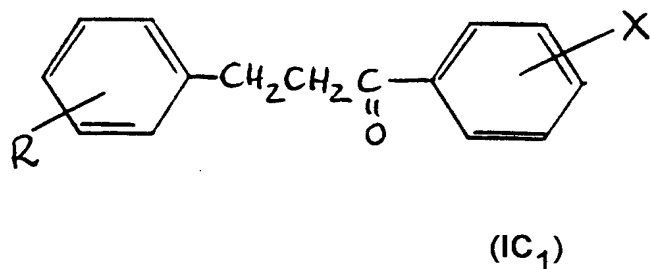


mit einem Benzaldehyd der allgemeinen Formel Va bzw. Vb.



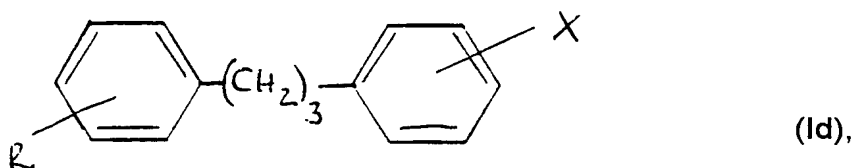
Die Kondensation erfolgt bevorzugt in wäßrig-alkalischem Milieu, z.B. in Gegenwart wäßriger Natronlauge. In einzelnen Fällen kann eine Kondensation auch bevorzugt in Gegenwart von Mineralsäure, z.B. wäßrig-alkoholischer Salzsäure, ablaufen.

Die Reduktion der Chalkone Ib₁ bzw. Ib₂ zu den erfindungsgemäßen Trimethylenverbindungen Id verläuft bevorzugt in zwei Stufen: Zunächst werden die Chalkone zu den Dihydrochalkonen der allgemeinen Formel Ic₁ bzw. Ic₂ reduziert,



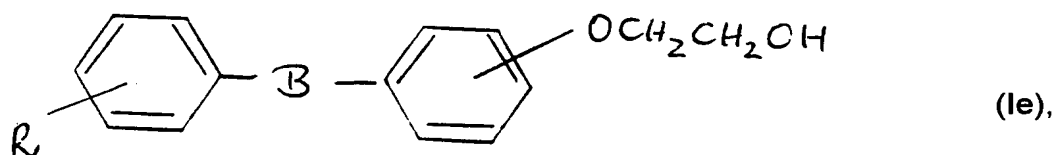
was durch katalytische Hydrierung ersterer z.B. in Gegenwart von Edelmetallen oder in Gegenwart von Homogenkatalysatoren vom Triphenylphosphin/Rhodiumsalz-Typ bei Raumtemperatur und Normaldruck in einem Lösungsmittel wie z.B. THF., erfolgt.

Anschließende Reduktion der Dihydrochalkone unter den Bedingungen der WOLFF-KISHNER-Reduktion, d.h. durch Erhitzen mit Hydrazinhydrat in starkem Alkali, liefert die Trimethylenverbindungen der allgemeinen Formel Id

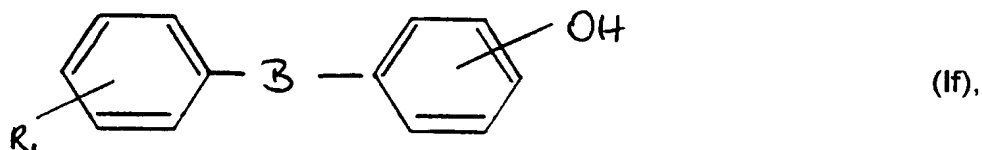


in der R und X die oben genannte Bedeutung haben.

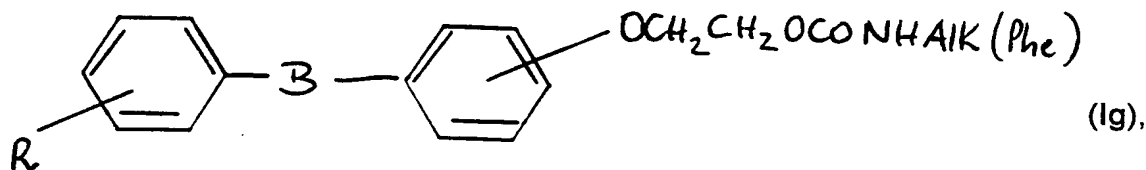
Verbindungen der allgemeinen Formel Ie



in der R und B die oben genannte Bedeutung haben, werden hergestellt, indem man ein Phenol der allgemeinen Formel If



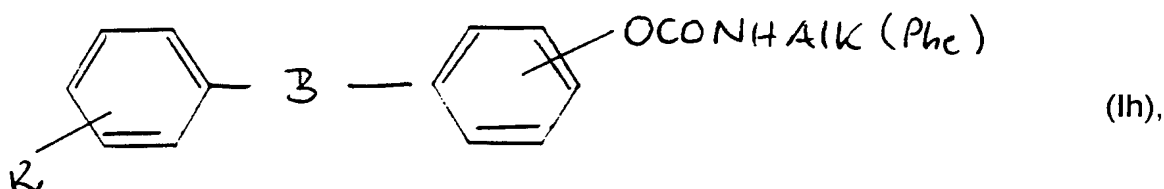
in der Hitze mit 1,3-Dioxolan-2-on (Ethylencarbonat) umgesetzt. Die Reaktion erfolgt in einem Lösungsmittel in Gegenwart von K_2CO_3 . Die weitere Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel Ie mit Alkyl- oder Phenylisocyanaten führt zu Alkyl- oder Phenylurethanen der allgemeinen Formel Ig



- 11 -

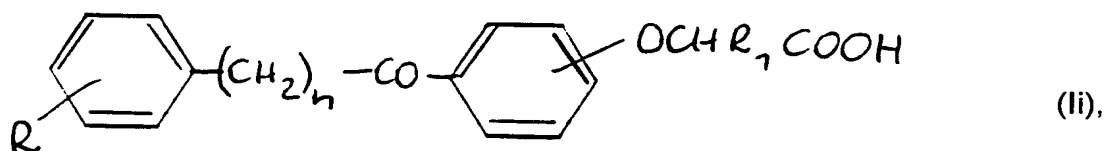
in der R und B die oben genannte Bedeutung haben, Alk den C_1C_4 -Alkylrest und Phe unsubstituiertes oder substituiertes Phenyl bedeutet.

Ebenso führt die weitere Umsetzung der Verbindungen der allgemeinen Formel If mit Alkyl- oder Phenylisocyanaten unter üblichen Bedingungen zu Alkyl- oder Phenylurethanen der allgemeinen Formel Ih

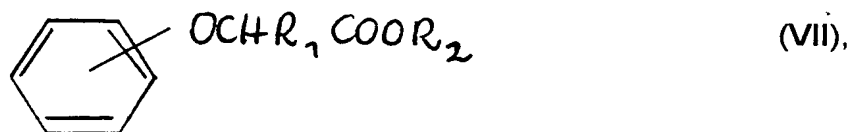


in der R, B, Alk und Phe die oben genannte Bedeutung haben.

Verbindungen der allgemeinen Formel Ii

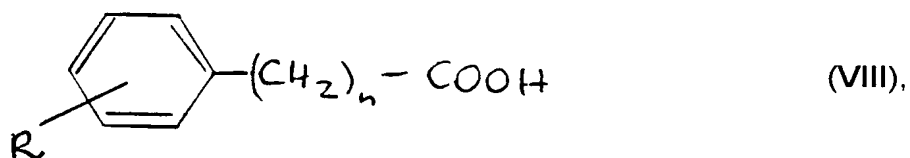


in der R die oben genannte Bedeutung hat, $n = 1-6$ ist und R_1 Wasserstoff oder Methyl bedeutet, werden hergestellt durch Friedel-Crafts-Acylierung eines Phenoxy-carbonsäureesters der allgemeinen Formel VII



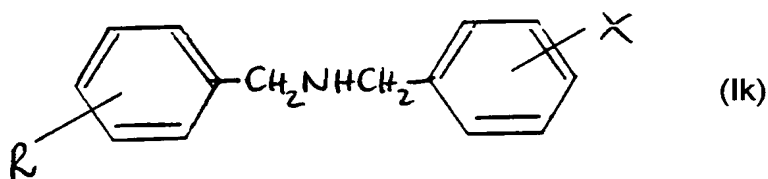
in der R_1 die oben genannte Bedeutung hat und R_2 C_1-C_4 -Alkyl bedeutet, mit einer Carbonsäure der allgemeinen Formel VIII

- 12 -

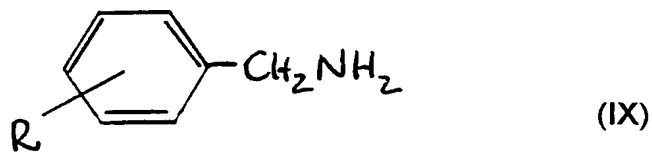


in der R die oben genannte Bedeutung hat und n die Zahlen 1-6 bedeutet, in Gegenwart von Polyphosphorsäure als F.-C.-Katalysator. Der dabei erhaltene Ester wird anschließend verseift.

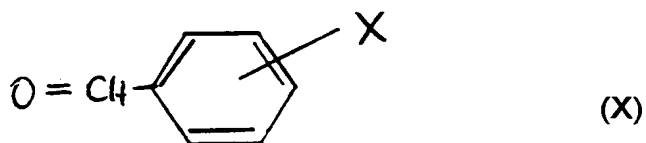
Verbindungen der allgemeinen Formel Ik,



in welcher R und X die oben angegebene Bedeutung haben, werden hergestellt, indem man ein Benzylamin der allgemeinen Formel IX



mit einem Benzaldehyd der allgemeinen Formel X



zum Beispiel in Ethanol zur Schiff-Base reagieren läßt und letztere, ohne sie zu isolieren, bei Normaldruck in Gegenwart z.B. von Platindioxid zu Verbindung Ik hydriert.

Gewünschtenfalls können die hergestellten Verbindungen der allgemeinen Formel I, wenn sie saurer oder basischer Natur sind, in physiologisch verträgliche Salze überführt werden, und im Falle von Carbonsäuren ist ihre Umwandlung in Ester mit physiologisch unbedenklichen Alkoholen möglich. Zur Bildung von Salzen aus Carbonsäuren der allgemeinen Formel I eignen sich pharmakologisch verträgliche anorganische oder organische Basen wie z.B. Natriumhydroxid, Kaliumhydroxid, Calciumhydroxid, Methylglukamin, Morpholin oder Ethanolamin. Zur Salzbildung an Basen der allgemeinen Formel I eignen sich als Säuren z.B. Salzsäure, Schwefelsäure, Essigsäure, Citronensäure, Maleinsäure, Fumarsäure und Weinsäure.

Für den Fall, daß die Verbindungen der allgemeinen Formel I eine Carboxylfunktion enthalten, kommen als Ester dieser Carbonsäuren solche mit niederen einwertigen Alkoholen (wie z.B. Methanol oder Ethanol) oder mit mehrwertigen Alkoholen (wie z.B. Glycerin) in Frage. Es seien aber auch solche Alkohole eingeschlossen, die noch andere funktionelle Gruppen tragen, wie z.B. Ethanolamin.

Aus den erhaltenen Razematen der Verbindungen der allgemeinen Formel I können die reinen Enantiomeren durch Razematspaltung (über Salzbildung mit optisch aktiven Basen) hergestellt werden. Zu reinen Enantiomeren kommt man auch, indem man in der Synthese jeweils optisch aktive Ausgangsstoffe einsetzt.

Zur Herstellung von Arzneimitteln werden die Substanzen der allgemeinen Formel I mit geeigneten pharmazeutischen Trägersubstanzen, Aroma-, Geschmacks- und Farbstoffen gemischt und beispielsweise als Tabletten oder Dragees ausgeformt oder unter Zugabe entsprechender Hilfsstoffe in Wasser oder Öl, z.B. in Olivenöl, suspendiert oder gelöst.

Die Substanzen der allgemeinen Formel I und ihre Salze können in flüssiger oder fester Form enteral oder parenteral appliziert werden. Als Injektionsmedium kommt vorzugsweise Wasser zur Anwendung, welches die bei Injektionslösungen üblichen Zusätze wie Stabilisierungsmittel, Lösungsvermittler oder Puffer enthält. Derartige Zusätze sind z. B. Tartrat- und Citratpuffer, Komplexbildner (wie Ethylendiamintetraessigsäure und deren untoxische Salze) und hochmolekulare Polymere wie flüssiges Polyethyloxid zur Viskositätsregulierung. Feste Trägerstoffe sind z. B. Stärke, Lactose, Mannit, Methylcellulose, Talcum, hochdisperse Kieselsäuren, hochmolekulare Fettsäuren (wie Stearinsäure), tierische und pflanzliche Fette und

festen hochmolekulare Polymere (wie Polyethylenglykole). Für orale Applikation geeignete Zubereitungen können gewünschtenfalls Geschmacks- und Süßstoffe enthalten.

Die Dosierung kann von verschiedenen Faktoren wie Applikationsweise, Spezies, Alter oder individuellem Zustand abhängen. Üblicherweise werden die Verbindungen der Formel I in Mengen von 1,5 bis 15 mg, vorzugsweise 5 - 10 mg pro Tag und pro kg Körpergewicht appliziert. Bevorzugt ist es, die Tagesdosis auf zwei Applikationen zu verteilen, wobei bei jeder Applikation zwei Tabletten mit einem Wirkstoffgehalt von je 85 bis 200 mg verabreicht werden. Die Tabletten können auch retardiert sein, wodurch nur noch pro Tag eine Tablette mit 100 - 1000 mg Wirkstoff gegeben werden muß.

Bevorzugt im Sinne der vorliegenden Erfindung sind außer den in den Beispielen genannten Verbindungen und der durch Kombination aller in den Ansprüchen genannten Substituenten die folgenden Verbindungen der Formel I, die als Reinenantiomere, als Enantiomerengemische/Razemate, als E- oder Z-Isomere oder deren Gemische, sowie ggf. als Salze oder/und Ester vorliegen können:

Verb.	R	B	X	Schmp. °C
1	H	CONHCH ₂ CH ₂	4-OH	164-165
2	4-Cl	CONHCH ₂ CH ₂	4-OH	174-175
3	4-Cl	CONHCH ₂ CH ₂	4-OCO-C ₆ H ₄ -Cl(p)	196-197
4	4-Cl	CONHCH ₂ CH ₂	4-OCH ₂ -COOH	199
5	4-Cl	CONHCH ₂ CH ₂	4-OCH(Et)-COOH	166-167
6	4-Cl	(CH ₂) ₃	4-OH	33
7	4-Cl	CH ₂	4-OCH(Me)-COOH	119-121
8	4-Cl	CO	4-OCH(Me)-COOH	144-146
9	4-Cl	CH(OH)	4-OCH(Me)-CH ₂ OH	OEL
10	4-Cl	NHCH ₂	4-OCH(Me)-COOH	n.n.
11	4-Cl	CONHCH ₂ CH ₂	4-OCONHEt	194-196
12	4-Cl	CONHCH ₂ CH ₂	4-OCONH ^t Bu	175
13	4-Cl	CONHCH ₂ CH ₂	4-OCONH-C ₆ H ₅	195-196
14	4-Cl	CONHCH ₂ CH ₂	4-OCH ₂ -CONHOH	162

Verb.	R	B	X	Schmp. °C
15.	4-Cl	CONHCH ₂ CH ₂	4-OCH(Me)-COOH	185-186
16.	4-Cl	CONHCH ₂ CH ₂	4-OC(Me) ₂ -CH ₂ OH	140
17.	4-Cl	CONHCH ₂ CH ₂	4-OC(Me) ₂ -CH ₂ OPO(OH) ₂	157
18.	4-Cl	CONHCH ₂ CH ₂	4-OCONHMe	197-198
19.	4-Cl	CONHCH ₂ CH ₂	3-OCH ₂ CH ₂ -OH	83-84
20.	4-Cl	CONHCH ₂ CH ₂	4-OCH ₂ CH ₂ -OH	159-160
21.	4-Cl	CONHCH ₂ CH ₂	4-OCH ₂ CH ₂ -OCONHMe	172-173
22.	4-Cl	CONHCH ₂ CH ₂	4-OCH ₂ CH ₂ -OCONH-C ₆ H ₄ -Cl(p)	201
23.	4-Cl	CONHCH ₂ CH ₂	4-OCH(Me) ₂	179
24.	4-Cl	CONHCH ₂ CH ₂	4-OCH ₂ -CN	118
25.	4-Cl	CONHCH ₂ CH ₂	4-O(CH ₂) ₃ -COOH	187-189
26.	H	(CH ₂) ₃	4-OH	51-52
27.	H	(CH ₂) ₃	4-OCONHEt	68-69
28.	4-Cl	(CH ₂) ₃	4-OCONHEt	114
29.	H	(CH ₂) ₃	4-OCH(Me)-COOH	66-67
30.	4-CH ₃	(CH ₂) ₃	4-OCH(Me)-COOH	97-98
31.	4-CF ₃	(CH ₂) ₃	4-OCH(Me)-COOH	42-44
32.	4-OCH ₃	(CH ₂) ₃	4-OCH(Me)-COOH	82-83
33.	4-Cl	CH=CH-CO	4-OCH(Me)-COOH	195
34.	4-OCH ₃	CH=CH-CO	4-OCH(Me)-COOH	163-166
35.	4-Me	CH=CH-CO	4-OCH(Me)-COOH	174-177
36.	4-CF ₃	CH=CH-CO	4-OCH(Me)-COOH	204-207
37.	4-Cl	CO-CH=CH	4-OCH(Me)-COOH	188-189
38.	4-Cl	(CH ₂) ₂ -CO	4-OCH(Me)-COOH	129-130
39.	4-OCH ₃	(CH ₂) ₂ -CO	4-OCH(Me)-COOH	100-102
40.	4-CH ₃	(CH ₂) ₂ -CO	4-OCH(Me)-COOH	143-144
41.	4-CF ₃	(CH ₂) ₂ -CO	4-OCH(Me)-COOH	152-155
42.	4-Cl	(CH ₂) ₃ -CO	4-OCH(Me)-COOH	113-114
43.	4-Cl	NHCO	4-OCH(Me)-COOH	231-232
44.	4-Cl	NHCOCH ₂	4-OCH(Me)-COOH	177
45.	4-Cl	CONH	4-OCH(Me)-COOH	213-214
46.	4-Cl	CH ₂ NH	4-OCH(Me)-CH ₂ OH xHCl	138-141
47.	4-Cl	CH ₂ NHCO	4-OCH(Me)-COOH	187-188
48.	H	(CH ₂) ₃	3-OCH ₂ -COOH	78-79

- 16 -

Verb.	R	B	X	Schmp. °C
49.	4-Cl	(CH ₂) ₃	3-OCH ₂ -COOH	
50.	H	(CH ₂) ₃	4-OCH ₂ -COOH	94-95
51.	4-Cl	(CH ₂) ₃	4-OCH ₂ -COOH	12-113
52.	4-F	(CH ₂) ₃	4-OCH(Me)-COOH	
53.	3-Cl	(CH ₂) ₃	4-OCH(Me)-COOH	
54.	2,4-di-Cl	(CH ₂) ₃	4-OCH(Me)-COOH	
55.	3-CF ₃	(CH ₂) ₃	4-OCH(Me)-COOH	
56.	2-OCH ₃ -5-Cl	-"-	4-OCH(Me)-COOH	
57.	4-CN	CH=CH-CO	4-OCH(Me)-COOH	
58.	4-F	CH=CH-CO	4-OCH(Me)-COOH	
59.	4-CN	(CH ₂) ₂ -CO	4-OCH(Me)-COOH	
60.	4-F	(CH ₂) ₂ -CO	4-OCH(Me)-COOH	
61.	4-Cl	(CH ₂) ₄	4-OCH(Me)-COOH	
62.	4-Cl	(CH ₂) ₆	4-OCH(Me)-COOH	
63.	4-Cl	NH	4-OCH(Me)-COOH	
64.	H	NHCO	4-OCH(Me)-COOH	
65.	H	NHCH ₂	4-OCH(Me)-COOH	
66.	4-Cl	NHCH ₂ CH ₂	4-OCH ₂ -COOH	
67.	4-Cl	NHCH ₂ CH ₂	4-OCH(Me)-COOH	
68.	4-Cl	CONHCH ₂ CH ₂	4-OC(Me) ₂ CH ₂ O-CO-NHMe	139-141
69.	4-Cl	"	4-OC(Me) ₂ CH ₂ O-CO-CH ₂ -CH ₂ -COOH	134-135
70.	4-Cl	CH=CH-CO	3-OH	124-125
71.	4-Cl	(CH ₂) ₂ -CO	3-OCH ₂ -COOH	117-119
72.	H	CH ₂ -NH-CH ₂	4-OCH ₂ -COOH xHCl	222-224
73.	3-Cl	"	4-OCH ₂ -COOH xHCl	232-234
74.	4-Cl	"	4-OCH ₂ -COOH xHCl	244-245
75.	H	"	4-OCH ₂ CH ₂ OH xHCl	172-174
76.	4-Cl	"	4-OCH ₂ CH ₂ OH xHCl	215-218
77.	H	(CH ₂) ₃	4-OCH ₂ -COOH	94-95
78.	4-Cl	(CH ₂) ₃	4-OCH ₂ -COOH	112-113
79.	H	(CH ₂) ₃	3-OCH ₂ -COOH	78-79

Im Nachfolgenden werden beispielhaft experimentelle Verfahren zur Darstellung neuer Verbindungen beschrieben:

Ausführungsbeispiele:

Beispiel 1:

2-[4-[3-(4-Cyanophenyl)propyl]phenoxy]propionsäure

a) 4'-Hydroxy-4-carboxy-chalcon

Zu einer Lösung aus 150 ml Wasser, 14.0 g (0.35 mol) Natriumhydroxid und 13.6 g (0.1 mol) 4-Hydroxyacetophenon unter Stickstoff gibt man 15.0 g (0.1 mol) 4-Carboxybenzaldehyd und läßt 36 Stunden reagieren. Dann wird Wasser zugegeben, zweimal mit Essigester extrahiert und die wässrige Phase mit verd. HCl auf pH 7 gebracht. Man saugt das ausgefallene Produkt ab und wäscht es mit Wasser. Nach Trocknen und Umkristallisieren aus Ethanol erhält man 22.0 g (82 % d. Th.) Produkt mit dem Schmp. 283-284 °C.

b) 4-[3-(4-Hydroxyphenyl)propyl]benzoesäure

22.0 g (81 mol) des Chalkons werden in einem Gemisch aus 800 ml THF, 3.5 ml 70-proz. HClO₄ und 5 g 10-proz. Palladiumkohle zwei Std. bei 20°C und 40 mbar hydriert. Nach Abtrennen des Katalysators wird eingedampft. Ausb. 20.5 g (98% d.Th.), Schmp. 129-131°C (Toluol).

c) 4-[3-(4-Acetoxyphenyl)propyl]benzoesäure

20 g (78 mmol) der Hydroxyverbindung aus b) werden mit 40 ml (246 mmol) Acetanhydrid und 1.0 g Dimethylaminopyridin eine Std. lang bei 0°C gerührt. Dann setzt man bei 0°C 20 ml Ethanol zu, rührt 5 min und gibt dann 600 ml Wasser zu. Man extrahiert mit Ether, trocknet die Etherphase (Na₂SO₄) und dampft ein. Der Rückstand wird aus 66-proz. Ethanol umkristallisiert. Ausb. 12.0 g (51% d.Th.), Schmp. 134-136°C.

d) 4-[3-(4-Acetoxyphenyl)propyl]benzamid

Ein Gemisch aus 12.0 g (40 mmol) der nach c) hergestellten Benzoesäure, 20 ml (0.27 mmol) Thionylchlorid und drei Tropfen DMF wird zwei Std. bei 60°C gerührt. Dann dampft man zur Trockne ein, löst den Rückstand in Methylenchlorid und begast bei 0°C bis zur vollständigen Amidierung mit Ammoniak. Man dampft ein und wäscht mit kaltem Methylenchlorid. Ausb. 11.4 g (95.3% d.Th.), Schmp. 104-106°C (Ethanol).

e) 4-[3-(4-Hydroxyphenyl)propyl]benzamid

Man rührt ein Gemisch aus 11.4 g (38 mmol) der nach d) erhaltenen Acetoxyverbindung, 45 ml 2N-NaOH (90 mmol) und 90 ml Ethanol 20 min lang bei 50°C, destilliert dann das Ethanol ab und verdünnt mit Wasser. Durch Ansäuern mit 2N-HCl wird das Phenol ausgefällt. Man saugt ab, wäscht mit Wasser und trocknet. Ausb. 9.1 g (93% d.Th.), Schmp. 174-175°C (Ethanol).

f) 2-[4-[3-(4-Aminocarbonylphenyl)propyl]phenoxy]propionsäuremethylester

Ein Gemisch aus 7.0 g (27.5 mmol) des nach e) erhaltenen Phenols, 100 ml Butanon und 9.5 g (69 mmol) wasserfreiem, pulverisiertem K₂CO₃ wird 15 min lang bei 80°C gerührt, dann gibt man nach einander eine Spatelspitze Kaliumiodid und einige mg Kronenether Crown(18,6) sowie 5.0 g (30 mmol) 2-Brom-propionsäuremethylester zu und rührt 16 Std. bei 80°C. Dann wird warm abgesaugt, das Filtrat eingedampft und der Rückstand mit Isohexan zur Kristallisation gebracht. Man saugt ab und trocknet. Ausb. 9.2 g (98.3% d.Th.), Schmp. 102-103°C (Essigester).

g) 2-[4-[3-(4-Cyanophenyl)propyl]phenoxy]propionsäuremethylester

Man löst 9.0 g (2.9 mmol) des nach f) erhaltenen Carbonamids bei 140°C in 90 ml Toluol, gibt 7.0 g (5.6 mmol) Phosphorpentoxid zu und rührt nun 10 min bei 140°C. Nach dem Abkühlen dekantiert man das Toluol ab, behandelt das Ungelöste zweimal mit heißem Essigester und vereinigt die Essigester-Extrakte mit der Toluolphase. Die organische Lösung wird eingedampft, und

- 19 -

es bleiben 7.2 g (85% d.Th.) Produkt in Form eines farblosen Oeles zurück. Praktisch analysenrein.

h) Titelverbindung

Ein Gemisch aus 7.0 g (20 mmol) des nach g) hergestellten Esters, 20 ml 2N-NaOH und 40 ml Ethanol wird eine Stunde lang bei 50°C gerührt, dann destilliert man das Ethanol ab. Man verdünnt den Rückstand mit Wasser, schüttelt die wässrige Phase zur Beseitigung von Neutralstoffen zweimal mit Ether aus und säuert sie schließlich mit verd. HCl an. Die saure Lösung wird dreimal mit Ether extrahiert. Man trocknet den Ether (Na₂SO₄), dampft ein und chromatographiert das zurückbleibende Rohprodukt mittels Kurzsäule an Kieselgel Nr.60 und dem Laufmittel Methylenchlorid + 1% Essigsäure. Ausb. 5.0 g (74.6% d.Th.) farbloses Oel.

Beispiel 2:

[4-[3-(4-Chlorphenyl)propyl]phenol]

a) 4'-Hydroxy-4-chlor-chalkon

Man löst 13.6 g (0.1 mol) 4-Hydroxy-acetophenon in einer Lösung aus 10.0 g NaOH und 100 ml Wasser, gibt 14.1 g (0.1 mol) 4-Chlorbenzaldehyd zu und rührt nun unter Stickstoff 48 Std. bei Raumtemperatur. Danach wird mit Wasser verdünnt, mit verd. HCl angesäuert und der ausfallende Niederschlag abgesaugt. Nach dem Waschen mit Wasser und Trocknen (i. Vak. über KOH) Ausb. 23.8 g (92% d.Th.), Schmp. 187°C (Methanol).

b) Titelverbindung

Ein Gemisch aus 22.0 g (85 mmol) 4'-Hydroxy-4-chlor-chalkon, 500 ml Methanol, 10 ml conc. HCl und 5 g 10-proz. Palladiumkohle wird bei Raumtemperatur und Normaldruck in einer Schüttelapparatur mit Wasserstoff bis zur beendeten Aufnahme begast. Dann saugt man den Katalysator ab, dampft i. Vak. ein und löst den Rückstand in Ether. Die Etherphase wird durch Aus-

- 20 -

schütteln mit gesätt. NaHCO_3 -Lösung neutral gewaschen, dann trocknet man mit Na_2SO_4 und dampft ein. Es folgt eine Reinigung an einer RP-18-Mitteldruck-Chromatographiesäule mit dem Laufmittel Methanol:Wasser = 8:2 Vol.-Ausb. 14.2 g (68% d.Th.),

Beispiel 3:**2-[4-[3-(4-Chlorphenyl)propyl]phenoxy]propionsäure****a) 2-[4-[3-(4-Chlorphenyl)propyl]phenoxy]propionsäure-methylester**

Wird aus 4-[3-(4-Chlorphenyl)propyl]phenol (s.o.) und 2-Brom-propionsäure-methylester in Analogie zu Beispiel 1f) dargestellt. Das Produkt wurde in ungereinigter Form (Öl, Ausb. nahe 100%) in die unter b) beschriebene Verseifung eingesetzt.

b) Titelverbindung

Das Gemisch aus 6.3 g (18.9 mmol) nach a) dargestelltem Ester, 60 ml Methanol und 30 ml 2N-NaOH wird 4 Stdn. bei 50°C gerührt, dann dampft man das Methanol i.Vak. ab und fällt mittels verd. HCl die Säure aus. Sie wird abgesaugt, mit Wasser gewaschen und i. Vak. über KOH getrocknet. Ausb. 5.3 g (88% d.Th.), Schmp. 81-82°C (Heptan).

Beispiel 4:**2-[4-[2-(Benzoylamino)ethyl]phenoxy]ethanol**

Eine Suspension aus 60 ml abs. Toluol, 8.0 g (33 mmol) 4-[2-(Benzoylamino)ethyl]phenol und 4.7 g pulv., trockenem K_2CO_3 wird 15 min bei 120°C gerührt, dann gibt man 5.8 g (66 mmol) Ethylencarbonat zu und hält weitere zwei Stdn. auf 120°C. Man verdünnt mit Aceton, saugt heiß ab, dampft das Filtrat i.Vak. ein und kristallisiert den Rückstand aus Ethanol um. Ausb. 4.6 g (49% d.Th.), Schmp. 135-136°C.

Beispiel 4a:

In analoger Weise wird aus 3-[2-(Benzoylamino)ethyl]phenol und Ethylencarbonat dargestellt:

2-[3-[2-(Benzoylamino)ethyl]phenoxy]ethanol

Ausb. 61% d.Th., farbloses Oel.

Beispiel 5:

2-[4-[6-(4-Chlorphenyl)-1-oxo-hexyl]phenoxy]propionsäure

a) - ethylester

Ein Gemisch aus 8.1 g (35.7 mmol) 6-(4-Chlorphenyl)hexansäure, 6.9 g (35.7 mmol) 2-Phenoxypropionsäure-ethylester und 50 g Polyphosphorsäure wird unter Rühren 10 min lang auf 80°C gehalten und anschließend in Eiswasser eingerührt. Man extrahiert mit Ether, trocknet die Etherphase mit Na₂SO₄ und dampft anschließend ein. Der Rückstand wird in Methylenchlorid gelöst. Man filtriert über eine kurze Kieselgel-Säule und dampft ein. Ausb. 10.2g (71% d.Th.), farbloses Öl.

b) Titelverbindung

Der Ester wird in Analogie zu Beispiel 1h) verseift und zum Schluß aus einem Cyclohexan-Toluol-Gemisch umkristallisiert. Ausb. 87% d.Th., Schmp. 74-76°C.

Beispiel 6:**Pharmakologischer Test****Methode: Terpentin-induzierte Hyperfibrinogenämie der Ratte**

Die i.m.-Applikation von 0.05 ml Terpentin löst bei der Ratte einen dramatischen Anstieg des Plasmafibrinogens aus. Es handelt sich hierbei vermutlich um eine Akutphasenreaktion, in deren Folge Fibrinogen als Akutphasenprotein ansteigt.

250 - 300 g schweren Sprague-Dawley-Ratten (Züchter: IFFA-CREDO, Frankreich) werden 500 µl Blut aus der Schwanzvene entnommen und darin mittels der CLAUSS-Methode mit einem 2-Kanal-Coagulometer (Biomatik 2000 Coagulometer, Fa. Sarstedt) die basale Plasma-Fibrinogenkonzentration bestimmt. Danach erhalten die Tiere 50 mg/kg der Prüfsubstanz p.o. (Standarddosierung) in 1 % Tyloselösung. Zwei Stunden nach Applikation der Prüfsubstanz wird eine i.m.-Injektion von 0.05 ml Terpentin in eine Hinterextremität gesetzt. Weitere zwei Stunden nach Terpentin-Applikation wird die Prüfsubstanz erneut p.o. verabreicht, sowie nach 24 und 48 Stunden. 24 und 72 Stunden nach Terpentin-Applikation werden den Tieren 500 µl Blut aus der Schwanzvene entnommen und Fibrinogen bestimmt. Die gemessenen Fibrinogenwerte werden ermittelt, in Relation zu den Fibrinogenwerten einer mitgeführten Kontrollgruppe, die substanzfreie Tylose erhielt, gesetzt und als prozentuale Hemmung angegeben.

Ergebnisse:

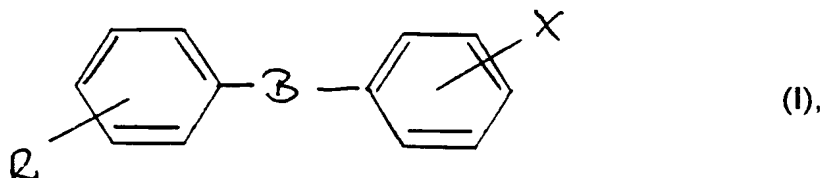
Die nachfolgenden Substanzen wurden mit dieser Methode auf ihre Wirksamkeit als Fibrinogensenker untersucht. Angegeben sind jeweils die Werte der Messung 24 Stunden nach Terpentingabe.

- 23 -

Verbindung Bsp.	Terpentin-induzierte Hyperfibrinogenämie der Ratte (% Hemmung nach 24 h) mit 50 mg/kg Substanz
1	17
3	21
5	22
23	19
31	17
42	22
<u>Vergleichs- verbindung:</u> Bezafibrat	13

Patentansprüche

1. Verwendung von Phenolen und Phenolderivaten der allgemeinen Formel I



zur Herstellung von Arzneimitteln mit fibrinogensenkender Wirkung,

in der

- R** Wasserstoff oder ein bis drei Substituenten bedeutet, die unabhängig voneinander aus der Reihe Halogen, C₁-C₄-Alkyl, C₁-C₄-Alkoxy, Hydroxy, Cyano oder Trifluormethyl ausgewählt sind,
- B** eine unsubstituierte oder gegebenenfalls durch ein oder zwei Methylgruppen in beliebiger Stellung substituierte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit bis zu sechs C-Atomen symbolisiert, wobei eines der gesättigten C-Atome ersetzt sein kann durch ein Sauerstoffatom oder durch eine der Gruppen >NH, >C=O oder >CH-OH, und zwei benachbarte gesättigte C-Atome auch gemeinsam durch eine Gruppe -CONH- oder -NHCO- ersetzt sein können, und
- X** in meta- oder para-Stellung zu B steht und folgende Gruppen bedeutet:
- eine Hydroxygruppe oder eine von dieser abgeleitete C₁-C₄-Alkylurethan- oder substituierte oder unsubstituierte Phenylurethangruppe,
 - eine unverzweigte oder eine durch eine oder zwei Methylgruppen in beliebiger Stellung substituierte C₁-C₆-Alkyloxy-,

- 25 -

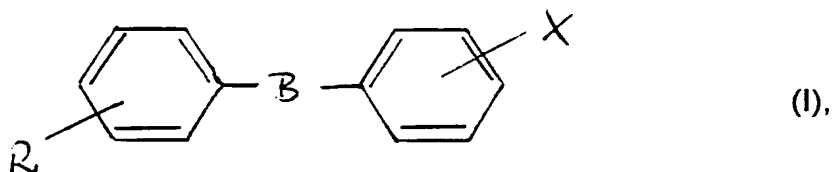
omega-Hydroxy-C₂-C₆-alkyloxy-, omega-Halogen-C₂-C₆-alkyloxy oder omega-Cyano-C₁-C₆-alkyloxygruppe,

- eine von der omega-Hydroxy-C₂-C₆-alkyloxygruppe abgeleitete C₁-C₄-Alkylurethan-, substituierte oder unsubstituierte Phenylurethan-, Phosphorsäureester-, aliphatische Carbonsäureester- oder, gegebenenfalls substituierte, Benzoessäureestergruppierung,
- eine Aminocarbonyl-C₁-C₆-alkyloxy- oder eine N-Hydroxyaminocarbonyl-C₁-C₆-alkyloxygruppe
- Carboxymethoxy, 1-Carboxy-ethoxy, 1-Carboxy-propyloxy oder 3-Carboxy-propyloxy
- den Rest -O-C(CH₃)₂-CH₂-O-CO-(CH₂)₂-COOH
- den Benzoyloxyrest, der gegebenenfalls substituiert ist,

sowie deren Enantiomere, Diastereomere, Z- oder E-Isomere und gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze oder Ester.

2. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest R in Bezug auf den Substituenten B 4- oder 3-Chlor, 4-Fluor, 4- oder 3-Trifluormethyl, 4-Methyl, 4-Methoxy, 4-Cyano, 2,4-diChlor oder 2-Methoxy-5-Chlor bedeutet.
3. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest B die Gruppen -CONHCH₂CH₂-, -CH=CH-CO-, -CO-CH=CH-, -NHCH₂-, CH₂NH-, -CH₂NHCH₂-, >CHOH-, -NHCO-, -CONH-, -NHCOCH₂-, -CH₂NHCO-, Carbonyl, unverzweigtes C₁-C₆-Alkylen oder unverzweigtes C₂-C₅-Alkylencarbonyl, insbesondere Ethylencarbonyl, Trimethylencarbonyl und Pentamethylencarbonyl, bedeutet.

4. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß einem der Ansprüche 1, 2 oder 3, dadurch gekennzeichnet, daß der Rest X in para-Stellung zu B steht und Hydroxy, Carboxymethoxy, 1-Carboxy-ethoxy, 1-Carboxy-propyloxy, 3-Carboxy-propyloxy, 2-Hydroxy-ethoxy, 3-Hydroxy-propyl-2-oxy, 3-Hydroxy-2-methyl-propyl-2-oxy, Propyl-2-oxy und den Rest $-O-C(CH_3)_2-CH_2-O-CO-(CH_2)_2-COOH$ bedeutet.
5. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß der Ansprüche 1 bis 4, dadurch gekennzeichnet, daß R 4Chlor, 4Trifluormethyl oder 4-Cyano bedeutet, B $>CHOH$, $CONHCH_2CH_2-$, Trimethylen, Trimethylencarbonyl oder Pentamethylencarbonyl ist, X in para-Stellung zu B steht und 1-Carboxy-ethoxy, Propyl-2-oxy, 3-Hydroxy-propyl-2-oxy darstellt oder den Rest $-O-C(CH_3)_2-CH_2-O-CO-(CH_2)_2-COOH$ darstellt.
6. Verwendung von Verbindungen der Formel I gemäß Anspruch 5, dadurch gekennzeichnet, daß R 4-Chlor bedeutet, X in para-Stellung zu B steht und der 1-Carboxy-ethoxy bedeutet und B Trimethylen, Trimethylencarbonyl oder Pentamethylencarbonyl darstellt.
7. Phenole und Phenolderivate der allgemeinen Formel I



in der

R Wasserstoff oder ein bis drei Substituenten bedeutet, die unabhängig voneinander aus der Reihe Halogen, C_1 - C_4 -Alkyl, C_1 - C_4 -Alkoxy, Hydroxy, Cyano oder Trifluormethyl ausgewählt sind,

- 27 -

- B** eine unsubstituierte oder gegebenenfalls durch ein oder zwei Methylgruppen in beliebiger Stellung substituierte, gesättigte oder ungesättigte Alkylenkette mit bis zu sechs C-Atomen symbolisiert, wobei eines der gesättigten C-Atome ersetzt sein kann durch ein Sauerstoffatom oder durch eine der Gruppen $>NH$, $>C=O$ oder $>CH-OH$, und zwei benachbarte gesättigte C-Atome auch gemeinsam durch eine Gruppe $-CONH-$ oder $-NHCO-$ ersetzt sein können, und
- X** in meta- oder para-Stellung zu B steht und folgende Gruppen bedeutet:
- eine Hydroxygruppe oder eine von dieser abgeleitete C_1-C_4 -Alkylurethan- oder substituierte oder unsubstituierte Phenylurethangruppe,
 - eine unverzweigte oder eine durch eine oder zwei Methylgruppen in beliebiger Stellung substituierte C_1-C_6 -Alkyloxy-, omega-Hydroxy- C_2C_6 -alkyloxy-, omega-Halogen- C_2-C_6 -alkyloxy oder omega-Cyano- C_1-C_6 -alkyloxygruppe,
 - eine von der omega-Hydroxy- C_2-C_6 -alkyloxygruppe abgeleitete C_1-C_4 -Alkylurethan-, substituierte oder unsubstituierte Phenylurethan-, Phosphorsäureester-, aliphatische Carbonsäureester- oder, gegebenenfalls substituierte, Benzoessäureestergruppierung,
 - eine Aminocarbonyl- C_1-C_6 -alkyloxy- oder eine N-Hydroxyaminocarbonyl- C_1-C_6 -alkyloxygruppe
 - Carboxymethoxy, 1-Carboxy-ethoxy, 1-Carboxy-propyloxy oder 3-Carboxy-propyloxy
 - den Rest $-O-C(CH_3)_2-CH_2-O-CO-(CH_2)_2-COOH$
 - den Benzoyloxyrest, der gegebenenfalls substituiert ist,

mit Ausnahme der Verbindungen, in denen

- a) B die Gruppe $-\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ bedeutet, R das Chloratom in para-Stellung ist, X in para-Stellung die Hydroxygruppe, Carboxymethoxy, 1-Carboxy-propyloxy oder der pChlorbenzoyloxy-rest ist,
- b) R Wasserstoff und X in para-Stellung die Hydroxygruppe ist, während B die Gruppe $\text{CONHCH}_2\text{CH}_2-$ bedeutet,
- c) R das Chloratom in para-Stellung ist, B die Trimethylengruppe bedeutet und X in para-Stellung die Hydroxygruppe darstellt,
- d) X in para-Stellung der 1-Carboxy-ethoxy-Rest und R in para-Stellung das Chloratom ist, während B die Methylene-, Carbonyl- oder Aminomethylengruppe ist,
- e) X in para-Stellung den 3-Hydroxy-propyl-2-oxy-rest bedeutet, R in para-Stellung das Chloratom ist und B die Gruppe $>\text{CHOH}$ bedeutet,

sowie deren Enantiomere, Diastereomere, E- oder Z-Isomere und gegebenenfalls deren physiologisch verträgliche Salze oder Ester.

- 8. Arzneimittel enthaltend neben pharmazeutischen Hilfs- oder Trägerstoffen mindestens ein Phenol oder Phenolderivat der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 7.
- 9. Verwendung von Phenolen oder Phenolderivaten der allgemeinen Formel I gemäß Anspruch 7 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von kardiovaskulären Erkrankungen.

10. Verwendung von Phenolen oder Phenolderivaten gemäß Anspruch 9 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung der peripheren arteriellen Verschußkrankheit, der coronaren Herzkrankheit und von cerebralen Durchblutungsstörungen.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Intern al Application No
 PCT/EP 94/02709

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER

 IPC 6 C07C233/73 C07C217/58 C07C271/44 C07C271/58 C07C259/06
 C07C271/12 C07C271/28 C07C255/13 C07C235/56 C07C235/38
 C07C233/75 C07C59/68 C07C59/90 A61K31/165 A61K31/19

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 C07C

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, vol.11, 1990, CAMBRIDGE GB pages 444 - 451 N. S. COOK, D. UBBEN 'Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease' cited in the application see page 449, right-hand column, line 38 - page 450, left-hand column, line 9; page 450, middle column, line 10 - page 451, middle column, line 14 ---	1-10
Y	DE,A,21 49 070 (BOEHRINGER MANNHEIM) 5 April 1973 cited in the application see page 1, paragraph 1 2; claim 1; examples 4,7e-h	1-10
X	see examples 4,4b,c,7b,g,h ---	7-10
	--- -/--	

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- "A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- "E" earlier document but published on or after the international filing date
- "L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- "O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

- "T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention
- "X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone
- "Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.
- "&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

15 December 1994

Date of mailing of the international search report

29. 12. 94

Name and mailing address of the ISA

 European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
 NL - 2280 HV Rijswijk
 Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
 Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Seufert, G

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International Application No

PCT/EP 94/02709

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	EP,A,0 002 408 (SOCIETE DE RECHERCHES INDUSTRIELLES) 13 June 1979 see table I; page 3, line 25 - line 30; claim 10 *	7-10
X	WO,A,79 00116 (SIEGFRIED AG) 8 March 1979 see page 2, line 28 - line 31; claims 1-4,7,11; example 1	7-10
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 84, no. 23, 7 June 1976, Columbus, Ohio, US; abstract no. 164480s, Y. KAWAMATSU ET AL. page 437 ; see abstract and RN 59058-42-3 & JP,A,76 008 228 (...)	7-10
X	DE,A,26 37 098 (SOCIETE DE RECHERCHES INDUSTRIELLES) 24 February 1977 see table I; table II, example 34	7-10
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 112, no. 3, 15 January 1990, Columbus, Ohio, US; abstract no. 20827j, T. KURODA ET AL. page 486 ; see RN 69552-26-7 & BULL. CHEM. SOC., Vol. 62, No. 3, 1989 pages 674 - 681	7-10
X	CHEMICAL ABSTRACTS, Vol. 115, No. 7, 19 August 1991, Columbus, Ohio, US; abstract no. 71122v, page 746 ; see RN 34183-01-2, 119427-60-0 & EP,A,0 410 359 (HOFFMANN -LA ROCHE) 30 January 1991	7
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 5, 31 July 1989, Columbus, Ohio, US; abstract no. 39148q, I. SHARMA, S. RAY page 580 ; see RN 33257-86-2 & INDIAN J. CHEM., SECT B, Vol. 27B, No. 4, 1988 pages 374 - 375	7
X	DE,A,24 32 560 (BOEHRINGER MANNHEIM) 22 January 1976 see claims 3-5; examples 5,5a-i	7-10
	--- -/--	

1

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Internal Application No

PCT/EP 94/02709

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
X	DE,A,25 41 342 (BOEHRINGER MANNHEIM) 31 March 1977 see claims 1,3,4 ---	7-10
A	DE,A,25 54 882 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES) 16 June 1976 see page 10, line 4 - line 10; claims 1,22 -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.

PCT/EP 94/02709

Box I Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 1 of first sheet)

This international search report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. ☐ Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

2. ☐ Claims Nos.:
because they relate to parts of the international application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful international search can be carried out, specifically:

The large number of compounds that theoretically could be formed through combination of all the claimed substituents precludes a comprehensive search.. For reasons of economy the search was limited to compounds with R = 4-a and B and X as defined in the claims. Despite this limitation the search yielded too many relevant documents and so, for the indicated reasons of economy, the search report still cannot be considered complete.
3. ☐ Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box II Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

1. ☐ As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers all searchable claims.
2. ☐ As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.
3. ☐ As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this international search report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. ☐ No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this international search report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

- ☐ The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.
- ☐ No protest accompanied the payment of additional search fees.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/02709

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
DE-A-2149070	05-04-73	AT-B- 319209	10-12-74
		AU-A- 4723372	23-08-73
		BE-A- 857160	26-01-78
		CA-A- 1010892	24-05-77
		CH-A- 576427	15-06-76
		DE-A, B, C 2230383	17-01-74
		FR-A, B 2154739	11-05-73
		GB-A- 1359264	10-07-74
		NL-A- 7212931	03-04-73
		SE-B- 393800	23-05-77
		US-A- 3781328	25-12-73
EP-A-0002408	13-06-79	JP-A- 54081245	28-06-79
WO-A-7900116	08-03-79	CH-A- 630879	15-07-82
		CH-A- 635055	15-03-83
		EP-A, B 0007347	06-02-80
		GB-A, B 2021102	28-11-79
		JP-A- 54046755	12-04-79
		US-A- 4275068	23-06-81
JP-A-76008228		NONE	
DE-A-2637098	24-02-77	GB-A- 1563195	19-03-80
		AU-B- 510126	12-06-80
		AU-A- 1691176	23-02-78
		BE-A- 845308	21-02-77
		CA-A- 1081705	15-07-80
		FR-A, B 2321276	18-03-77
		NL-A- 7609137	22-02-77
		SE-A- 7609223	21-02-77
		US-A- 4287209	01-09-81
		US-A- 4146385	27-03-79
EP-A-0410359	30-01-91	AU-B- 636371	29-04-93
		AU-A- 5973890	31-01-91
		CA-A- 2020888	28-01-91
		DE-D- 59004389	10-03-94
		JP-A- 3066649	22-03-91
		NO-C- 173700	19-01-94

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 94/02709

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0410359		US-A- 5106878	21-04-92
		US-A- 5214046	25-05-93
		SU-A- 1792414	30-01-93

DE-A-2432560	22-01-76	NONE	

DE-A-2541342	31-03-77	AT-B- 358012	11-08-80
		AU-B- 497932	25-01-79
		AU-A- 1778976	23-03-78
		BE-A- 846162	14-03-77
		CA-A- 1068292	18-12-79
		CH-A- 627152	31-12-81
		FR-A, B 2324295	15-04-77
		GB-A- 1499097	25-01-78
		JP-A- 52036637	22-03-77
		LU-A- 75801	06-05-77
		NL-A- 7610182	21-03-77
		SE-A- 7610214	18-03-77
		SU-A- 664561	25-05-79
		US-A- 4151303	24-04-79

DE-A-2554882	16-06-76	GB-A- 1499508	01-02-78
		AT-B- 348987	12-03-79
		AT-B- 350048	10-05-79
		AT-B- 347432	27-12-78
		AU-A- 8661975	19-05-77
		BE-A- 836353	08-06-76
		CA-A- 1064498	16-10-79
		CH-A- 618414	31-07-80
		FR-A, B 2293196	02-07-76
		JP-A- 51125227	01-11-76
		LU-A- 73936	15-02-77
		NL-A- 7514070	09-06-76
		SE-A- 7513676	08-06-76
		US-A- 4055595	25-10-77
		US-A- 4107329	15-08-78

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Intern. Sales Aktenzeichen

PCT/EP 94/02709

A. KLASSIFIZIERUNG DES ANMELDUNGSGEGENSTANDES

IPK 6 C07C233/73 C07C217/58 C07C271/44 C07C271/58 C07C259/06
C07C271/12 C07C271/28 C07C255/13 C07C235/56 C07C235/38
C07C233/75 C07C59/68 C07C59/90 A61K31/165 A61K31/19

Nach der Internationalen Patentklassifikation (IPK) oder nach der nationalen Klassifikation und der IPK

B. RECHERCHIERTE GEBIETE

Recherchierter Mindestprüfstoff (Klassifikationssystem und Klassifikationssymbole)

IPK 6 C07C

Recherchierte aber nicht zum Mindestprüfstoff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese unter die recherchierten Gebiete fallen

Während der internationalen Recherche konsultierte elektronische Datenbank (Name der Datenbank und evtl. verwendete Suchbegriffe)

C. ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
Y	TRENDS IN PHARMACOLOGICAL SCIENCES, Bd.11, 1990, CAMBRIDGE GB Seiten 444 - 451 N. S. COOK, D. UBBEN 'Fibrinogen as a major risk factor in cardiovascular disease' in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 449, rechte Spalte, Zeile 38 - Seite 450, linke Spalte, Zeile 9; Seite 450, mittlere Spalte, Zeile 10 - page 451, mittlere Spalte, Zeile 14 ---	1-10
Y	DE,A,21 49 070 (BOEHRINGER MANNHEIM) 5. April 1973 in der Anmeldung erwähnt siehe Seite 1, Absatz 1 2; Anspruch 1; Beispiele 4,7e-h	1-10
X	siehe Beispiele 4,4b,c,7b,g,h ---	7-10
	--- -/-	

☒ Weitere Veröffentlichungen sind der Fortsetzung von Feld C zu entnehmen

☒ Siehe Anhang Patentfamilie

* Besondere Kategorien von angegebenen Veröffentlichungen :

"A" Veröffentlichung, die den allgemeinen Stand der Technik definiert, aber nicht als besonders bedeutsam anzusehen ist

"E" älteres Dokument, das jedoch erst am oder nach dem internationalen Anmeldedatum veröffentlicht worden ist

"L" Veröffentlichung, die geeignet ist, einen Prioritätsanspruch zweifelhaft erscheinen zu lassen, oder durch die das Veröffentlichungsdatum einer anderen im Recherchenbericht genannten Veröffentlichung belegt werden soll oder die aus einem anderen besonderen Grund angegeben ist (wie ausgeführt)

"O" Veröffentlichung, die sich auf eine mündliche Offenbarung, eine Benutzung, eine Ausstellung oder andere Maßnahmen bezieht

"P" Veröffentlichung, die vor dem internationalen Anmeldedatum, aber nach dem beanspruchten Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist

"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem internationalen Anmeldedatum oder dem Prioritätsdatum veröffentlicht worden ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert, sondern nur zum Verständnis des der Erfindung zugrundeliegenden Prinzips oder der ihr zugrundeliegenden Theorie angegeben ist

"X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann allein aufgrund dieser Veröffentlichung nicht als neu oder auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden

"Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutung; die beanspruchte Erfindung kann nicht als auf erfinderischer Tätigkeit beruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung mit einer oder mehreren anderen Veröffentlichungen dieser Kategorie in Verbindung gebracht wird und diese Verbindung für einen Fachmann naheliegend ist

"&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben Patentfamilie ist

Datum des Abschlusses der internationalen Recherche

15. Dezember 1994

Absendedatum des internationalen Recherchenberichts

29. 12. 94

Name und Postanschrift der Internationalen Recherchenbehörde
Europäisches Patentamt, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Bevollmächtigter Bediensteter

Seufert, G

C.(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	EP,A,0 002 408 (SOCIETE DE RECHERCHES INDUSTRIELLES) 13. Juni 1979 siehe Tabelle 1; Seite 3, Zeile 25 - Zeile 30; Anspruch 10 * ---	7-10
X	WO,A,79 00116 (SIEGFRIED AG) 8. März 1979 siehe Seite 2, Zeile 28 - Zeile 31; Ansprüche 1-4,7,11; Beispiel 1 ---	7-10
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 84, no. 23, 7. Juni 1976, Columbus, Ohio, US; abstract no. 164480s, Y. KAWAMATSU ET AL. Seite 437 ; siehe Zusammenfassung und RN 59058-42-3 & JP,A,76 008 228 (...) ---	7-10
X	DE,A,26 37 098 (SOCIETE DE RECHERCHES INDUSTRIELLES) 24. Februar 1977 siehe Tabelle I; Tabelle II, Beispiel 34 ---	7-10
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 112, no. 3, 15. Januar 1990, Columbus, Ohio, US; abstract no. 20827j, T. KURODA ET AL. Seite 486 ; siehe RN 69552-26-7 & BULL. CHEM. SOC., Bd.62, Nr.3, 1989 Seiten 674 - 681 ---	7-10
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 115, no. 7, 19. August 1991, Columbus, Ohio, US; abstract no. 71122v, Seite 746 ; siehe RN 34183-01-2, 119427-60-0 & EP,A,0 410 359 (HOFFMANN -LA ROCHE) 30. Januar 1991 ---	7
X	CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 5, 31. Juli 1989, Columbus, Ohio, US; abstract no. 39148q, I. SHARMA, S. RAY Seite 580 ; siehe RN 33257-86-2 & INDIAN J. CHEM., SECT B, Bd.27B, Nr.4, 1988 Seiten 374 - 375 ---	7
X	DE,A,24 32 560 (BOEHRINGER MANNHEIM) 22. Januar 1976 siehe Ansprüche 3-5; Beispiele 5,5a-i ---	7-10
	--- -/--	

C(Fortsetzung) ALS WESENTLICH ANGESEHENE UNTERLAGEN

Kategorie*	Bezeichnung der Veröffentlichung, soweit erforderlich unter Angabe der in Betracht kommenden Teile	Betr. Anspruch Nr.
X	DE,A,25 41 342 (BOEHRINGER MANNHEIM) 31. März 1977 siehe Ansprüche 1,3,4 ---	7-10
A	DE,A,25 54 882 (IMPERIAL CHEMICAL INDUSTRIES) 16. Juni 1976 siehe Seite 10, Zeile 4 - Zeile 10; Ansprüche 1,22 -----	1-10

Feld I Bemerkungen zu den Ansprüchen, die sich als nicht recherchierbar erwiesen haben (Fortsetzung von Punkt 1 auf Blatt 1)

Gemäß Artikel 17(2)a) wurde aus folgenden Gründen für bestimmte Ansprüche kein Recherchenbericht erstellt:

1. ☐ Ansprüche Nr.
weil Sie sich auf Gegenstände beziehen, zu deren Recherche die Behörde nicht verpflichtet ist, nämlich
2. ☐ Ansprüche Nr.
weil sie sich auf Teile der internationalen Anmeldung beziehen, die den vorgeschriebenen Anforderungen so wenig entsprechen, daß eine sinnvolle internationale Recherche nicht durchgeführt werden kann, nämlich
Die grosse Zahl der sich aus der Kombination aller beanspruchten Substituenten ergebenden theoretisch denkbaren Verbindungen schliesst eine umfassende Recherche aus. Aus ökonomischen Gründen wurde die Suche auf Verbindungen mit R=4-a, B und X= Definition in den Ansprüchen. Trotz der
3. ☐ Ansprüche Nr.
weil es sich dabei um abhängige Ansprüche handelt, die nicht entsprechend Satz 2 und 3 der Regel 6.4 a) abgefaßt sind.

Feld II Bemerkungen bei mangelnder Einheitlichkeit der Erfindung (Fortsetzung von Punkt 2 auf Blatt 1)

Die internationale Recherchenbehörde hat festgestellt, daß diese internationale Anmeldung mehrere Erfindungen enthält:

1. ☐ Da der Anmelder alle erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht auf alle recherchierbaren Ansprüche der internationalen Anmeldung.
2. ☐ Da für alle recherchierbaren Ansprüche die Recherche ohne einen Arbeitsaufwand durchgeführt werden konnte, der eine zusätzliche Recherchegebühr gerechtfertigt hätte, hat die Internationale Recherchenbehörde nicht zur Zahlung einer solchen Gebühr aufgefordert.
3. ☐ Da der Anmelder nur einige der erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren rechtzeitig entrichtet hat, erstreckt sich dieser internationale Recherchenbericht nur auf die Ansprüche der internationalen Anmeldung, für die Gebühren entrichtet worden sind, nämlich auf die Ansprüche Nr.
4. ☐ Der Anmelder hat die erforderlichen zusätzlichen Recherchegebühren nicht rechtzeitig entrichtet. Der internationale Recherchenbericht beschränkt sich daher auf die in den Ansprüchen zuerst erwähnte Erfindung; diese ist in folgenden Ansprüchen erfaßt:

Bemerkungen hinsichtlich eines Widerspruchs

- ☐ Die zusätzlichen Gebühren wurden vom Anmelder unter Widerspruch gezahlt.
- ☐ Die Zahlung zusätzlicher Gebühren erfolgte ohne Widerspruch.

WEITERE ANGABEN**PCT/ISA/**

obigen Beschränkung ergab die Recherche zu viele relevante Dokumente, so dass aus den genannten ökonomischen Gründen auch der Recherchenbericht nicht als vollständig anzusehen ist.

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/02709

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
DE-A-2149070	05-04-73	AT-B- 319209	10-12-74
		AU-A- 4723372	23-08-73
		BE-A- 857160	26-01-78
		CA-A- 1010892	24-05-77
		CH-A- 576427	15-06-76
		DE-A, B, C 2230383	17-01-74
		FR-A, B 2154739	11-05-73
		GB-A- 1359264	10-07-74
		NL-A- 7212931	03-04-73
		SE-B- 393800	23-05-77
		US-A- 3781328	25-12-73
EP-A-0002408	13-06-79	JP-A- 54081245	28-06-79
WO-A-7900116	08-03-79	CH-A- 630879	15-07-82
		CH-A- 635055	15-03-83
		EP-A, B 0007347	06-02-80
		GB-A, B 2021102	28-11-79
		JP-A- 54046755	12-04-79
		US-A- 4275068	23-06-81
JP-A-76008228		KEINE	
DE-A-2637098	24-02-77	GB-A- 1563195	19-03-80
		AU-B- 510126	12-06-80
		AU-A- 1691176	23-02-78
		BE-A- 845308	21-02-77
		CA-A- 1081705	15-07-80
		FR-A, B 2321276	18-03-77
		NL-A- 7609137	22-02-77
		SE-A- 7609223	21-02-77
		US-A- 4287209	01-09-81
		US-A- 4146385	27-03-79
EP-A-0410359	30-01-91	AU-B- 636371	29-04-93
		AU-A- 5973890	31-01-91
		CA-A- 2020888	28-01-91
		DE-D- 59004389	10-03-94
		JP-A- 3066649	22-03-91
		NO-C- 173700	19-01-94

INTERNATIONALER RECHERCHENBERICHT

Angaben zu Veröffentlichungen, die zur selben Patentfamilie gehören

Internationales Aktenzeichen

PCT/EP 94/02709

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitglied(er) der Patentfamilie	Datum der Veröffentlichung
EP-A-0410359		US-A- 5106878	21-04-92
		US-A- 5214046	25-05-93
		SU-A- 1792414	30-01-93

DE-A-2432560	22-01-76	KEINE	

DE-A-2541342	31-03-77	AT-B- 358012	11-08-80
		AU-B- 497932	25-01-79
		AU-A- 1778976	23-03-78
		BE-A- 846162	14-03-77
		CA-A- 1068292	18-12-79
		CH-A- 627152	31-12-81
		FR-A, B 2324295	15-04-77
		GB-A- 1499097	25-01-78
		JP-A- 52036637	22-03-77
		LU-A- 75801	06-05-77
		NL-A- 7610182	21-03-77
		SE-A- 7610214	18-03-77
		SU-A- 664561	25-05-79
		US-A- 4151303	24-04-79

DE-A-2554882	16-06-76	GB-A- 1499508	01-02-78
		AT-B- 348987	12-03-79
		AT-B- 350048	10-05-79
		AT-B- 347432	27-12-78
		AU-A- 8661975	19-05-77
		BE-A- 836353	08-06-76
		CA-A- 1064498	16-10-79
		CH-A- 618414	31-07-80
		FR-A, B 2293196	02-07-76
		JP-A- 51125227	01-11-76
		LU-A- 73936	15-02-77
		NL-A- 7514070	09-06-76
		SE-A- 7513676	08-06-76
		US-A- 4055595	25-10-77
		US-A- 4107329	15-08-78
